

UUTTA LAAKKEISTA

Olli Tenhunen
LT, syöpätautien erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Olaparibi

Lynparza 50 mg kapseli, Astra-Zeneca AB

Olaparibi on ensimmäinen PARP-estäjiin kuuluva myyntiluvan saanut lääke. PARP-entsyymien esto johtaa DNA-kaksoiskierrteen katkoksiin ja syöpäsolujen ohjelmoituun kuolemaan. Olaparibilla on tällä hetkellä hyväksytty käyttöaihe tiettyihin BRCA-mutaatiopositiivisiin munasarja- ja munanjohdinsyöpiin ja primaariin peritoneaaliseen syöpään.

DNA:n korjausmekanismeihin liittyvät BRCA1- ja BRCA2-mutaatiot ovat merkittävä biologinen taustatekijä osassa rinta- ja munasarjasyövistä. Nämä mutaatiot voivat olla joko perinnöllisiä, ituradassa esiintyviä tai vain kasvaimessa esiintyviä. Kyseisten mutaatioiden seurauksena tärkeä DNA:n korjausmekanismi, homologinen rekombinaatio, häiriintyy, mikä altistaa pahanlaatuisten kasvainten synnylle.

Rintasyöpää ja munasarjasyöpää hoidetaan solunsalpaajilla sekä leikkauksen jälkeisenä liitännäishoitona että levinneen syöpäsairauden yhteydessä. Kyseeseen tulevat esimerkiksi taksaan- ja platinapohjaiset hoidot. Näiden sytotoksisten lääkeaineiden vaikutusmekanismit eivät kuitenkaan pohjautu taustalla oleviin syövän patogeneettisiin tekijöihin.

BRCA1- ja BRCA2-mutaatiopositiivisiin syöpiin eri tavoin kohdennet-

tuja lääkkeitä on yritetty kehittää pitkään. Olaparibi on ensimmäinen myyntiluvan saanut niin sanottuihin PARP-estäjiin kuuluva lääkeaine, jonka vaikutus kohdentuu DNA:n korjausmekanismeihin.

Farmakologia

Olaparibi on ihmisen poly-ADP-riboosipolymeraasientsyymien (PARP-1, PARP-2 ja PARP-3) estäjä, jonka farmakologinen vaikutus perustuu DNA:n korjausmekanismien estoon. Olaparibi sitoutuu PARP-entsyymien aktiiviseen kohtaan ja estää sen irtoamisen DNA:sta, mikä johtaa jakautuvissa soluissa DNA-kaksoiskierrteen katkoksiin. Normaaleissa soluissa tällaiset katkokset korjataan niin sanotun homologisen rekombinaation avulla, mutta tämä mekanismi ei toimi syöpäsoluissa, joissa on BRCA1- tai BRCA2-mutaatio. DNA-vaurioiden kertyminen johtaa edelleen näiden solujen kuolemaan.

Platinapohjaiset solunsalpaajat puolestaan aiheuttavat DNA-vaurioita, minkä vuoksi PARP-estäjien vaikutuksen odotetaan olevan suurempi platinayhdisteiden käytön yhteydessä tai jälkeen.

Olaparibi on suun kautta otettava kapselimuotoinen lääke, joka imeytyy nopeasti ruuansulatuskanavasta. Ruoka vaikuttaa lääkkeen imeytymiseen, ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin 12 tuntia. Olaparibi metaboloituu maksan CYP3A4-entsyymien kautta, joten sillä voi olla kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia tässä entsyymiä estävien tai indusoivien lääkeaineiden kanssa. Lääke eliminoidaan sekä virtsan että ulosteen kautta.

Tutkimuksia maksan tai munuaisten vajaatoiminnassa ei ole tehty, mutta käyttöä maksan vajaatoiminnassa tai keskivaikeassa tai vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ei suositella. Potilaatiofarmakokineettisen analyysin

Lynparza-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 16.12.2014.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääkehaut ja -luettelot > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.



perusteella ikä ei näyttäisi vaikuttavan lääkkeen farmakokinetiikkaan, mutta tietoa yli 75-vuotiaista on vähän.

Teho

Olaparibin hyväksytty käyttöaihe tällä hetkellä on uusiutuneen platinaherkän korkean pahanlaatuisuusasteen seroosia epiteelista munasarja-, munanjohdin- tai primaaria peritoneaalista syöpää sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoito, kun potilailla on BRCA-mutaatio (ituradan ja/tai somaattinen) ja hoitovaste (täydellinen tai osittainen vaste) platinapohjaiselle solunsalpaajahoidolle. Teho tässä käyttöaiheessa perustuu satunnaistettuun lumekontrolloituun vaiheen 2 tutkimukseen, jossa oli mukana potilaita, joiden kasvaimessa oli BRCA-mutaatio sekä potilaita, joilla ei tällaisia mutatioita ollut. Kaikkien potilaiden sairaus oli niin sanotusti platinaherkkä tai osittain platinaherkkä, ja he olivat näin ollen saaneet aiemmin platinapohjaista solunsalpaajahoidoa. Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli etenemisvapaa elossaoloaika ja toissijaisia päätemuuttujia muun muassa kokonaiselossaolo ja taudin hallinnan aste. Myös potilaiden elämänlaatua mitattiin.

Koko tutkimuspopulaatiota tarkasteltaessa etenemisvapaa elossaoloaika oli 3,6 kuukautta pidempi olaparibiryhmässä kuin lumeryhmässä riskisuhteen ollessa 0,35. Selvästi tätä suurempi ero havaittiin tarkasteltaessa ennalta määritettyä BRCA-mutaatioposiitivisten potilaiden alaryhmää: tässä ryhmässä olaparibia saaneiden potilaiden etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 11,2 kuukautta verrattuna lumerymän 4,3 kuukauteen.

Kokonaiselossaoloa tarkasteltiin välianalyysissä, jossa ei kuitenkaan ollut osoitettavissa tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. Tämä voi luonnollisesti johtua lukuisista syistä. Eroa ei ollut myöskään elämänlaatumittareissa, mutta esimerkiksi taudin hallinta-aste 24 viikon kohdalla oli merkittävästi suurempi olaparibia saaneilla BRCA-positiivisilla potilailla.

Turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa olaparibin tavallisimpia haittavaikutuksia ovat olleet ruuansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja ripuli) ja päänsärky. Lääke voi vaikuttaa veri-arvoihin: anemiasia, neutropeniasia ja trombositopeniasia on havaittu yleisesti. Hematologinen toksisuus on keskimäärin vaikeusasteeltaan lievää, mutta verenkuvaa tulisi seurata hoidon alkuvaiheessa ja sen jälkeen kuukausittain. Pienellä joukolla potilaita on kuvattu myös vakavampaa hematologista pitkäaikaistoksisuutta, myelodysplastista syndroomaa ja akuuttia myelooista leukemiasia. Potilaita tulisi seurata myös pneumoniitin varalta. Vaikea hematologinen toksisuus ja pneumoniitti edellyttävät hoidon keskeyttämistä.

Pohdinta

Olaparibi edustaa uutta, mutta pitkään kehitteillä ollutta lääkeryhmää, jolla on kohdennettu vaikutusmekanismi. Käyttöaihe on tällä hetkellä hyvin tarkoin rajattu, ja perustuu paljolti yhden satunnaistetun kliinisen tutkimuksen alaryhmäanalyysiin. Tällä hetkellä on vain vähän tietoa potilaista, joilla on somaattinen BRCA-mutaatio. Lääkkeen vaikutus-

ta kokonaiselossaoloon ei toistaiseksi ole osoitettu missään alaryhmässä.

Toisaalta PARP-estäjien kohdentamiseen BRCA-positiivisiin potilaisiin on vahva biologinen perusta, ja tässä ryhmässä havaittua 7 kuukauden eroa etenemisvapaassa elossaoloajassa voidaan pitää merkittävänä. Myös lääkkeen haittavaikutukset vaikuttavat tähänastisten tulosten perusteella hallittavissa olevilta verrattuna muihin syöpälääkkeisiin.

On kuitenkin ilmeistä, että PARP-estäjistä tarvitaan runsaasti lisätutkimusta ennen kuin tiedetään, mikä niiden lopullinen kliininen käyttöalue rintaja munasarjasyövässä on. Olaparibin lisäksi useita muitakin PARP-estäjiä on kehitteillä. Esimerkiksi niraparibista on saatu lupaavia tuloksia vaiheen 3 tutkimuksessa platinaherkää munasarjasyöpää sairastavilla potilailla. Tehoa nähtiin myös niillä potilailla, joilla ei ollut ituradan BRCA-mutaatiota.

Olaparibin myyntiluvan ehtona on lopullisten elossaoloa koskevien tulosten toimittaminen myyntiluvan perusteena olleesta tutkimuksesta sekä vaiheen 3 satunnaistetun tutkimuksen tekeminen BRCA-mutaatioposiitivisilla munasarjasyöpää sairastavilla potilailla. Lisäksi edellytetään yksihaaraista vaiheen 4 tutkimusta, jossa tutkitaan vaikutuksia sekä somaattisen että ituradan BRCA-mutaatioiden osalta. Vaiheen 3 tutkimuksia on meneillään myös BRCA-mutaatioposiitivisessa rintasyövässä. ●

KIRJALLISUUTTA

- Ledermann J, ym. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012 12; 366(15): 1382–92.
- Mirza MR, ym. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 7.10.2017.

